

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-009378

(43)Date of publication of application : 18.01.1994

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 9/70

(21)Application number : 05-100425

(71)Applicant : NITTO DENKO CORP

(22)Date of filing : 02.04.1993

(72)Inventor : OTSUKA SABURO
ITO YUSUKE
TOKUDA SHOICHI
KINOSHITA TAKASHI
SHIBATA KEISUKE

(54) PRODUCTION OF PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a method for enabling the economical production of a percutaneously absorbable pharmaceutical preparation having an application layer applicable to the skin surface without especially using other auxiliary means.

CONSTITUTION: The method for producing a percutaneously absorbable pharmaceutical preparation comprises a step for applying an application solution containing a high-molecular polymer having pressure-sensitive adhesion at ordinary temperature and a percutaneously absorbable medicine onto a releasable film, drying the applied solution and forming an application layer, a step for transferring the application layer to the surface of a carrier having follow-up properties to the skin surface and substantial nonmigrating properties of the percutaneously absorbable medicine and a step for recrystallizing the contained medicine having a higher solubility than the saturated one for the polymer in the application layer and dispersing the medicine in the polymer.

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-9378

(43)公開日 平成6年(1994)1月18日

(51)Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 0 1	7038-4C		
	3 0 3	7038-4C		

審査請求 有 発明の数1(全 6 頁)

(21)出願番号	特願平5-100425	(71)出願人	000003964
(62)分割の表示	特願昭59-42641の分割		日東電工株式会社
(22)出願日	昭和59年(1984)3月5日		大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号
		(72)発明者	大塚 三郎
			大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
		(72)発明者	伊藤 祐輔
			大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
		(72)発明者	徳田 祥一
			大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
		(74)代理人	弁理士 萩野 平 (外3名)
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 経皮吸収性製剤の製法

(57)【要約】

【目的】 皮膚面に特に他の補助手段を用いることなく貼り着けることができる貼着層を持つ経皮吸収性製剤を経済的に製造できる方法を提供することである。

【構成】 常温で感圧接着性である高分子系重合体と経皮吸収性薬物とを溶解した貼着用溶液を剥離性フィルム上に塗布乾燥して貼着層を形成する工程、皮膚面に対して追従性を有し実質的に経皮吸収性薬物非移行性の担持体面に前記貼着層を転着する工程、重合体に対する飽和溶解度以上の含有薬物を貼着層内で再結晶させて該重合体中に分散させる工程を含む経皮吸収性製剤の製法。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 常温で感圧接着性である高分子系重合体と該重合体に対する飽和溶解度以上の経皮吸収性薬物（常温で固体）とを良溶媒の存在下で均一に溶解させてなる貼着用溶液を剥離性フィルム上に塗布乾燥し貼着層を形成する工程と、皮膚面に対して追従性を有すると共に実質的に経皮吸収性薬物非移行性である担持体面に前記貼着層を剥離性フィルムから転着する工程と、前記重合体に対する飽和溶解度以上の含有薬物を貼着層内で再結晶させて前記重合体中に分散させる工程とを含む経皮吸収性製剤の製法。

【請求項2】 前記重合体への経皮吸収性薬物の配合量が前記重合体に対する飽和溶解度の1.2倍以上である請求項1記載の経皮吸収性製剤の製法。

【請求項3】 貼着層用溶液の固形分が10～35重量%である請求項1記載の経皮吸収性製剤の製法。

【請求項4】 再結晶した薬物の平均粒径が15μm以下である請求項1記載の経皮吸収性製剤の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経皮吸収性製剤の製法に関するものである。更に詳しく言えば、本発明は経皮吸収性薬物の保持材料としての常温で感圧接着性である高分子系重合体中、該重合体に対する飽和溶解度以上の前記薬物を再結晶状態で含有する、皮膚面に特に他の補助手段を用いることなく貼り付けられることができる貼着層を持つ経皮吸収性製剤を経済的に製造できる方法を提供するものである。

【0002】

【従来の技術】 経皮吸収性薬物を皮膚を通過させて投与するための特許は数多く提案されている。最も一般的な特許は、柔軟な担持体の一方の表面に、天然ゴム、合成ゴム、アクリル系樹脂などからなる常温で感圧接着性である高分子系重合体に経皮吸収性薬物を配合した貼着層を形成させてなるものである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 これらの特許に開示されている製剤の経皮吸収性薬物の配合量は、一般に広範囲であるが、実用性のある範囲として（特に実施例において）記載されている配合量は、各れも高分子系重合体に対する飽和溶解度以下の量である。これは、単に前記重合体に対する飽和溶解度以上の経皮吸収性薬物を配合しても、大きな粒径の結晶粒子状態となり、飽和溶解度以上の過剰部分が薬理効果に寄与しない即ち経皮吸収されないままで貼着層に残るからである。そのために経皮吸収量、即ち投与量を増大させる手段として採られている方法は、薬物を溶解させた貼着層の厚みを厚くするか或いは製剤の寸法を大きくすることであるが、各れも経済的でないばかりか、使用者に無用の違和感を与えるものである。

2

【0004】 一方、近時かかる形態の変形として、薬物貯蔵層及び該層と溶解度調節膜とを組み合わせた製剤が提案されている。貯蔵層は薬物通過性の壁材を持つ袋或いはマイクロカプセルから構成されている。貯蔵層中の薬物は、持続的に壁材から放出されて貯蔵層と密着する感圧接着剤層中に拡散移動し、最終的には製剤が適用された皮膚面又は粘膜面から連続的に投与される。前記調節膜は貯蔵層と接着剤層との間に介在させ、薬物の接着剤層への放出を制御する役目をもつ。これらの製剤は感圧接着剤の飽和溶解度に関係なく薬物を含有させることができる特徴を有するが、壁材及び調節膜と薬物との組み合わせを選択するのに多大の労力及び費用を要する。

【0005】 また、裏引層、薬物貯蔵層、微孔性膜層及び接触接着層からなる積層タイプの製剤で、該接着層に非溶解状態の巨大薬物粒子を含有させたものも知られている。この製剤の接着層は、薬物に対する溶解性の低い不活性液体とポリイソブチレンの如き接着成分と薬物粉末とを、薬物粉末に対して高剪断力が付与される条件下で混合して、薬物粒子を懸濁状態にしてから塗設して形成してなるものである。しかし、薬物粒子を接着成分中に懸濁してなる液を塗設して形成してなる接着層中の薬物粒子は、系中に溶解されることなく塗設したものであるから接着層中に不均一に分散されることが多く、それによって薬物の適用面への放出性が不均一となる欠点を有し、さらに接着層形成時薬物の粒化に起因して、均一な薄い厚みを有する接着層を形成しにくいものである。殊に接着層の厚みを粒径より小さくすることは、粒子が平滑な接着層面を有する接着層の形成を阻害するために、外観的にまた均一な放出面を持つ製剤という薬理効果面から望めないものである。

【0006】 従って、本発明の第一の目的は、高分子系重合体に対する飽和溶解度以上の薬物を含有している貼着層を持つ製剤であって、しかも含有薬物の全部或いは大部分が薬理効果に寄与する経皮吸収性製剤の製法を提供することにある。本発明の第二の目的は、高分子系重合体中に溶解状態から結晶化させた再結晶化状態の薬物を含有させておくことによって、溶解度調節膜の如き補助材を用いることなく、薄く且つ寸法で多量の薬物を保持する経皮吸収性製剤の製法を提供することにある。また本発明の第三の目的は、高分子系重合体に対する飽和溶解度以上の、即ち過剰の薬物を前記重合体中に一旦完全に溶解させることによって、均一な薄い貼着層の形成を可能ならしめると共に、得られた貼着層面は平滑で且つ薬物の全部或いは大部分が薬理効果に寄与する経皮吸収性薬物の製法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段・作用】 上記課題は、常温で感圧接着性である高分子系重合体と該重合体に対する飽和溶解度以上の経皮吸収性薬物（常温で固体）とを良溶媒の存在下で均一に溶解させてなる貼着用溶液を剥離

性フィルム上に塗布乾燥し貼着層を形成する工程と、皮膚面に対して追従性を有すると共に実質的に経皮吸収性薬物非移行性である担持体面に前記貼着層を剥離性フィルムから転着する工程と、前記重合体に対する飽和溶解度以上の含有薬物を貼着層内で再結晶させて前記重合体中に分散させる工程とを含む経皮吸収性製剤の製法によって解決される。

本発明の「特許請求の範囲」及び本文中で用いる「再結晶」なる用語は、常温において固体である経皮吸収性薬物と前記高分子系重合体とを、両者に対して良溶媒である一種以上の液体を用いて均一に且つ十分に溶解した混合溶液を製膜化することにより、前記重合体に対する飽和溶解度以上の含有薬物が前記重合体中に結晶状態で析出して形成された再溶解可能な結晶を意味するものであり、その形状は用いる薬物や重合体の種類、薬物の配合量によって多様であり、一般的な結晶形状である粒状、樹枝状、針状、またはこれらの微結晶の集合体などが含まれることは言うまでもない。

【0008】本発明の製法によって得られる経皮吸収性薬物は以下に詳述するように従来品に比して種々の特徴を有するものであるが、とりわけ貼着層中に、該貼着層を構成する常温で感圧接着性である高分子系重合体に対する飽和溶解度以上の常温で固体の経皮吸収性薬物が含有（約40重量%を超えないことが好ましい）されているにもかかわらず、飽和溶解度以上の過剰の含有薬物が溶解状態から再結晶して貼着層中に分散され且つ再溶解すること起因して、良好な持続放出性が得られるということである。かかる持続放出効果は、一般に考えられているところの、即ち用いる高分子系重合体に対する飽和溶解度と同等或いはそれ以下の量の薬物を含有させたときに高い持続放出性が得られるという一般概念を超えるものであり、これまでのこの種の製剤及びその類似物に関する特許或いは刊行物類には全く開示又は示唆されていないものである。

【0009】次に本発明を実施するに当って用いられる構成材料について説明する。担持体は、本発明の経皮吸収性製剤に自己支持性を付与すると共に、この一方の表面に形成される貼着層中の経皮吸収性薬物が弾散及び移行などによって減少するのを防止するなどの機能を果たすものであって、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリル、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミド、エチレン性共重合体などのプラスチックからなる、柔軟な皮膚面に対して追従性を有するフィルム又はシート、或いはこれらの積層フィルム、ゴム及び／又は合成樹脂製多孔性フィルム又はシート、不織布、織布、紙などの繊維フィルム又はシート、金属箔など、及びこれらのフィルム又はシート状物の表面に金属蒸着したものなどからなる厚み500 μ m以下、好ましくは5〜150 μ mのものが挙げられる。

【0010】常温で感圧接着性である高分子系重合体としては、該重合体に対する飽和溶解度以上の量の経皮吸収性薬物を保持して、皮膚面から経皮投与される薬物を含有する貼着層を構成するものであって、皮膚に対して無刺激性で且つ前記薬物と混合したときに該薬物を改質したりする成分を含むことなく良好な感圧接着特性を有する、ゴム及び／又は合成樹脂を主体とする単独重合系及び／又は共重合系の重合体が使用される。かかる重合体としては、ガラス転移温度が-10〜-70℃の範囲にあるものが望ましく、-10℃以上の重合体は、重合体が硬く、重合体中の薬物の拡散移動性が低下し、その結果薬物の放出性が劣ると共に、製剤の製造時薬物の重合体への溶解分散性が不十分で、得られた製剤中の再結晶薬物の再溶解を妨げるので薬物の放出性が不安定となるため好ましくなく、-70℃以下では、重合体が柔らかく、その結果製剤の経日保形性が劣ると共に、製剤を皮膚面から剥がすときに、皮膚に物理的な刺激を与えるばかりか、皮膚面に凝集破壊により重合体が残留するので好ましくないものである。

【0011】最も好ましくガラス転移温度は-25〜-50℃である。-10〜-70℃のガラス転移温度を有する、常温で感圧接着性を有する高分子系重合体は、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリブテンゴム、ポリイソブレンゴム、ブチルゴム、シリコンゴム、天然ゴム、合成イソブレンゴムなどに代表されるゴム及び／又はポリ（メタ）アクリル、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリエステル、ポリアミド、エチレン性共重合体などに代表される合成樹脂などから得られるが、これらの系において重合体のガラス転移温度を調整するために、例えば粘着付与性樹脂、液状ゴム、軟化剤の如き配合剤を適量添加してもよいものである。実施に際して望ましい前記高分子系重合体の一つは、アルキル基の平均炭素数が4以上のアクリル酸又はメタクリル酸のアルキルエステルを少なくとも50重量%含むアクリル系共重合体であって、該共重合体は薬物に対する溶解性が良く且つ皮膚に対して無刺激性であり、しかも薬物を安定的に保持するものである。

【0012】前記アクリル系共重合体には、（メタ）アクリル酸アルキルエステルとの共重合可能な官能性モノマー及び／又はビニルエステルモノマーとの共重合物を含むものであり、該官能性モノマーは0〜20重量%、好ましくは0.5〜10重量%の範囲で、前記ビニルエステルモノマーは0〜40重量%、好ましくは5〜30重量%の範囲で夫々配合される。前記官能性モノマーは、その添加部数によって共重合物の凝集性を、モノマーの種類によって共重合物の親水性を夫々変化させることができるものであり、前記ビニルエステルモノマーは共重合物の薬物溶解性を向上させるものである。前記（メタ）アクリル酸アルキルエステル、官能性モノマー

5

及びビニルエステルモノマーとしては、次のものを例示することができる。

【0013】(メタ)アクリル酸アルキルエステルとして、例えば(メタ)アクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸ノニル、(メタ)アクリル酸デシル、(メタ)アクリル酸ドデシル、(メタ)アクリル酸トリデシルなどが、官能性モノマーとして、例えば(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、(メタ)アクリル酸メトキシエチル、(メタ)アクリル酸エトキシエチル、アクリル酸ブトキシエチル、(メタ)アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸n-ブチルアミノエチル、アクリロニトリル、ビニルピリドン、ビニルイミダゾールなどが、ビニルエステルモノマーとして、例えば酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルなどが挙げられる。

【0014】経皮吸収性薬物は、製剤を皮膚面に貼着して適用した際に、経皮的に体内に吸収されるもので、常温において固体であれば特に刺激を受けるものではない。かかる経皮吸収性薬物としては、次のものを例示することができる。

イ) コルチコステロイド類；例えばハイドロコルチゾン、プレドニゾン、ベクロメタゾンプロピオンート、フルメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、

ロ) 鎮痛消炎剤；例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルビプロフェン、サリチル酸、サリチル酸メチル、1-メントール、カンファー、スリンドラック、トルメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブエンなど、

ハ) 催眠鎮静剤；例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、トリアゾラム、ニトラゼパム、ロラゼパム、ハロペリドールなど、
ニ) 精神安定剤；例えばフルフェナジン、テオリタジン、ジアゼパム、フルジアゼパム、フルニトラゼパム、クロプラマジンなど、

【0015】オ) 抗高血圧剤；例えばクロニジン、塩酸クロニジン、ビンドロール、プロプラノロール、塩酸プロプラノロール、ブフラノロール、インデノロール、ニバジピン、ロフェジシン、ニブラジロール、ブクモロール、ニフェジピンなど、

ペ) 降圧利尿剤；例えばハイドロシアザイド、ベンド

6

ロフルナサイアザイド、シクロベンチアザイドなど、
ト) 抗生物質；例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、
チ) 麻酔剤；例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

【0016】リ) 抗菌性物質；例えば塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ヌ) 抗真菌物質；例えばペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、
ル) ビタミン剤；例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リボフラビン酪酸エステルなど、

ヲ) 抗てんかん剤；例えばニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなど、

ワ) 冠血管拡張剤；例えばニトログリコール、イソソルビドジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレートなど、

カ) 抗ヒスタミン剤；例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェナミン、ジフェニルイミダゾールなど、
ヨ) 鎮咳剤；例えばデキストロメトルファン、テルブタリン、エフェドリン、塩酸エフェドリン、サルブタモールなど、

タ) 性ホルモン；例えばプロゲステロン、エストラジオールなど、

レ) 抗鬱剤；例えばドキセピンなど、

ソ) その他；例えば5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、フェンタニール、デスモプレシン、ジゴキシン、メトクロプラミド、ドンペリド、臭化水素酸スコポラミン、プロスタグランディンなど、が挙げられ、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することが出来る。

【0017】前記高分子系重合体に対する上記経皮吸収性薬物の配合量は、一般に約40重量%以下とされるが、前記重合体に対する薬物の飽和溶解度の1.2倍以上、好ましくは1.5〜10倍の範囲となるように調整するのが望ましいものである。1.2倍以上では、貼着層を構成する前記重合体中における再結晶薬物の分散量が少なすぎて、目的とする薬物持続放出効果が得られにくいので好ましくないものである。このように、常温で感圧接着性である高分子系重合体に、良溶媒の存在下で、該重合体に対する飽和溶解度以上の常温で固体の経皮吸収性薬物を配合して均一に溶解することにより、前記重合体に対する飽和溶解度量の範囲で溶解させた該薬物と前記重合体中に再結晶状態で分散させてなる再溶解可能な薬物とからなる貼着層が得られるものであり、該層は、皮膚面に対して追従性を有すると共に実質的に薬物非移行性である担持体面に強固に結合固定されるもの

7

である。貼着層中の再溶解可能な再結晶薬物は、前述の如く、良溶媒を選択することによって、薬物を溶解状態から結晶析出させ、常温で固体の経皮吸収性薬物の原粉より小さい、 $15\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.1\sim10\mu\text{m}$ の範囲の大きさとするものである。

【0018】貼着層の厚みは、 $5\sim500\mu\text{m}$ 、好ましくは $10\sim300\mu\text{m}$ の範囲とされる。 $5\mu\text{m}$ 以下では、皮膚面への適用時の接着性に劣り、 $500\mu\text{m}$ 以上では、再結晶薬物の粒径が大きくなり不均一で、しかも再結晶薬物が偏在化し、それによって均一な放出性が得られないので好ましくないものである。本発明の製法によって得られる経皮吸収性製剤には次の変形を包含することができる。その一つの変形は、担持体上の貼着層を部分的、例えば筋状、格子状、波形状などに形成することであり、かかる面方向への変形には、ガラス転移温度から異なる高分子系重合体や該重合体に対する薬物の飽和溶解度の異なる経皮吸収性薬物などを用いてなる貼着層を、担持体面に交互に或いは海島状などに形成することが包含され、これらの変形は製剤を皮膚面に適用する速度や皮膚気触などを防止すると共に、薬物の放出

【0019】他の変形は、貼着層中における薬物量を厚さ方向に変化させてなることである。貼着層を二層以上の層から形成し、内部に行くに従い低濃度とするか或いは高濃度とするかは、速効或いは遅効の目的によって使い分けことができる。しかし、良溶媒の種類、乾燥条件などを選択し、良溶媒の揮散により外面側の薬物濃度を高めることによって、前記再結晶薬物及び溶解薬物の分布状態を貼着層より遠ざかるに従って、即ち外部に行くに従って高濃度にしておくと、速効型で且つ全部或いは大部分の薬物が薬理効果に寄与する製剤が得られる。前記薬物の分布濃度を例えばは担持体側と適用体面とを赤外線スペクトル（反射法）にて測定すると、濃度勾配比約 0.7 以下である。

【0020】本発明の製法では、酢酸エチル、クロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンなどの有機溶剤又は該溶剤とメチルアルコール、エチルアルコールの如きアルコール類との混合物、或いは該混合物に少量の水を添加した混合物などから選択される、前記高分子系重合体及び経皮吸収性薬物に対する良溶媒を用いて、前記重合体及び該重合体に対する飽和溶解度の 1.2 倍以上の薬物を均一に溶解させて、貼着層用の混合溶液の固形分を $10\sim35$ 重量%、好ましくは $15\sim25$ 重量%に調整し、この混合溶液を乾燥後の厚みが $5\sim500\mu\text{m}$ 、好ましくは $10\sim300\mu\text{m}$ となるように、剥離性フィルム上に塗布し、 $20\sim150^\circ\text{C}$ で $3\sim30$ 分間乾燥し貼着層を形成する。次いで、この貼着層を担持体面に転着し、必要に応じて所定時間熱成するこ

8

とによって、貼着層中に前記重合体に対する飽和溶解度以上の含有薬物を前記重合体中に再結晶させてなる再溶解可能な再結晶薬物が分散されてなる経皮吸収性製剤が得られるものである。

【0021】上記製法において、担持体面に貼着層を転着したのち加圧したり、転着後冷却状態で熟成したりすることは、前記再結晶薬物の析出が促進されるものである。塗布乾燥して形成される貼着層は、シリコーン系或いはフッ素系の如き公知の剥離処理剤を用いて表面被覆した剥離性フィルム又はその類似物品上に形成され、担持体面に転着されたのち、用いた剥離性フィルムは使用直前まで該貼着層面を保護するために貼着層の表面に仮着される。本発明における前記貼着層には、必須ではないが、例えば増量、吸収促進、賦形などを目的として、微粉末シリカ、チタン白、炭酸カルシウムの如き充填剤、多価アルコール類、スルホキシド類、アミド類、アジベート類、セバケート類、ラウレート類、サリチル酸、尿素、アラントインの如き公知の吸収促進剤、乳糖、シクロデキストリン、セルロース系粉末の如き賦形剤（予め経皮吸収性薬物と混合されて用いられるのが一般的である。）、その他軟化剤、止痒剤の如き配合剤を、多くても 30 重量%を超えない範囲で添加することができる。

【0022】本発明の経皮吸収性製剤の製法は、以下の実施例にてより具体的に例証されるが、得られる経皮吸収性製剤は常温で感圧接着性である高分子系重合体からなる貼着層中に、該重合体に対する飽和溶解度の範囲で溶解された薬物と溶解状態から再結晶し分散された再溶解可能な再結晶薬物とを含むものであるから、単位面積当りの薬物が多く、しかも該再結晶薬物は、貼着層中の溶解薬物が経皮吸収されて減少して行くにつれて順次貼着層を構成する前記重合体中に再溶解してから経皮吸収されて行くので、持続性にすぐれるという特徴を有するものである。また、本発明の製法においては、経皮吸収性薬物を高分子系重合体と共に良溶媒を用いて完全に均一に溶解させてから剥離性フィルム上に塗設し、そののち担持体面に転着するものであるから、塗設時実質的に制限なく、薄い均一な厚みの塗布ができ、従って得られる製剤の外観も良好で、安定な放出作用が得られるものである。さらに該製法によれば、溶媒を選択することによって、高分子系重合体に対する薬物の飽和溶解度量に実質的に制限を受けることなく、持続性にすぐれる経皮吸収性製剤を作ることができるものである。

【0023】

【実施例】以下、実施例および参考例を示す。文中中とあるのは重量部を意味するものとする。アクリル酸ノニル60部とアクリル酸エトキシエチル20部、酢酸ビニル20部とを4つにセバチルフラスコに仕込み、さらに酢酸エチル42.9部及び重合開始剤としてのアゾビスイソブチロニトリルを0.2部添加し、窒素雰囲気下

で60℃に昇温して反応を開始し酢酸エチル107、1部を分割添加しつつ、反応温度を60～62℃で7時間重合する。そして、昇温して3時間熟成して、重合率99.3%、ベース30重量%で285ボイズ(at30℃)の高分子系重合体溶液を得る。この溶液の固形分90部に対して、両者に良溶媒のクロロホルム50部に10部のビンドロール(重合体に対する飽和溶解度は約4重量%である)を均一に溶解した溶液を混合し、貼着層用の混合溶液を得る。この混合溶液を耐熱性の剥離性フィルムに乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布して乾燥条件を100℃で5分間に設定して乾燥し、これをポリエチレンとエチレン酢酸ビニル共重合体とからなる二層フィルムの共重合体面に貼り合せて圧着し、室温*

*で13日間熟成して、平均粒径が約3μmの再結晶微粒子を有する経皮吸収性製剤を得た。

【0024】参考例

実施例の高分子系重合体溶液を固形分が60重量%になるように濃縮し、この濃縮溶液の固形分90部に対して、ビンドロールに対して貧溶媒であるヘプタン100部にビンドロール10部を均一に分散してなる分散液を混合してニーダーで1時間混合し、以下実施例と同様の操作で経皮吸収性製剤を作成したところ、貼着層中の薬物粒子は平均粒径が約28μmの巨大粒子であった。表1に実施例および参考例で得た製剤の特性結果を示す。

【0025】

【表1】

項目 例	皮膚 接着性	水中放出 率(%)	血中濃度 (ng/ml)			濃度 勾配比
			1時間	8時間	24時間	
実施例	良 好	47	13	43	41	約0.6
参考例	端部剥離	38	4	28	23	約0.9

【0026】表1中の測定方法

水中放出率：各試料片(4×4cm角)を30℃の水500mlに浸漬、振とうし、3時間後に水1mlをサンプリングしてその薬物含有液を高速液体クロマトグラフィー(UV検出)により測定し、初期薬物含有量を100%とした時の放出率を求めた。

血中濃度：各試料片(6cmφ)を予め除毛したウサギの背部に貼り付け、1時間、8時間及び24時間後に夫々血液を抜き取り、ガスクロマトグラフィー装置を用いて薬物の血中濃度を測定した。

濃度勾配比：貼着層の担持体側と剥離性フィルム側との※

※表面赤外線スペクトルを反射法にて測定して、各々の薬物の特異ピークの強度を求め、下式にて計算した(値が1に近い程度濃度差がない)。

濃度勾配比=担持体側の薬物の特異ピークの高さ/剥離性フィルム側の薬物の特異ピークの高さ

【0027】

【発明の効果】本発明方法によれば、薄い均一な厚みの貼着層を形成することができ、良好な外觀を有し、安定な放出作用があり、持続性に優れた経皮吸収性製剤が得られるという効果が奏される。

フロントページの続き

(72)発明者 木之下 隆士

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内

(72)発明者 柴田 圭介

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内